

Lokal İleri Evre Nazofarenks Kanserlerinde Neoadjuvan Kemo-Radyoterapinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Effect of Chemo-radiotherapy on Survival in Locally Advanced Nasopharynx Cancers

Altay MARTI, Yılmaz TEZCAN, Alpaslan MAYADAĞLI, Hazan ÖZYURT, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapinin lokal ileri evre nazofarenks kanserlerinde sağ kalım üzerindeki etkisi incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD: Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne, 1991-1997 yılları arasında müraaat eden 42 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tümüne neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. 42 hastanın 40'ında sağ kalım oranları retrospektif olarak analiz edildi.

BULGULAR: Hastalarımızın 30'u erkek (%70.1), 12'si kadındır (%29.9). Medyan yaş 51'dir (12-66 yaş). 29 hastada indifferansiye karsinom (%69), 13 hastada skuamöz hücreli karsinom (%31) tespit edilmiştir.

SONUÇ: Çalışma grubumuzda minimum izlem süresi 6 ay, maksimum izlem süresi 66 aydır, aritmetik ortalama 29 ay ve medyan ortalama 40 aydır. İndifferansiye karsinomlu hastalarda 2 ve 3 yıllık sağ kalım oranları daha yüksek bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Radyoterapi, Kemoterapi, Nazofarenks karsinomu.

SUMMARY

PURPOSE: We evaluated the effect of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy on survival in locally advanced nasopharynx cancers.

MATERIAL AND METHOD: The study included 42 patients who applied to the Radiation Oncology Clinics of Şişli Etfal Hospital between 1991 and 1997. All the patients received neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. Survival rates of 40 patients were retrospectively assessed.

RESULTS: Thirty patients were males (70.1%) and 12 were females (29.9%). Average age was 51 years (range, 12-66 years). Twenty-nine patients (69%) had indifferantiated carcinoma and 13 patients (31%) had squamous cell carcinoma.

CONCLUSION: Follow-up period ranged from 6 months to 66 months, with mean and median follow-up periods being 29 and 40 months, respectively. Two and three year survival rates were higher in patients with indifferantiated carcinoma.

KEY WORDS: Radiotherapy, chemotherapy, nasopharynx carcinoma.

GİRİŞ

Nazofarenks kanserleri nadir görülen tümörlerdir. İnsidans 4. ve 5. dekada pik yapmaktadır. Hastaların çoğu 50 yaşın altındadır. ABD ve Çin'de kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir (1).

Nazofarenks kanserlerinin yaklaşık %90'ını epidermoid veya indifferansiye tümörler oluştururken %10 oranında lenfomalar, melanomalar ve diğer tümörler

teşkil eder (1). Sıklıkla lateral duvardan, özellikle de fossa Rozenmüller'lerden başlar. Lokal ve lenfatik yayılımı birlikte en sık uzak metastazları kemik, akciğer ve karaciğere olur (2).

MATERYAL VE METOD

Kliniğimize 1 Temmuz 1991-1 Ocak 1997 tarihleri arasında malign nazofarenks tümörü tanısıyla başvuran ve lokal ileri evre hastalığı bulunan toplam 42 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Hastalarımızın tümüne neoadjuvan kemoterapi ve küratif amaçlı radyoterapi uygulandı. Kemoterapi 3 kez uygulanıp hastaların cevap oranları değerlendirildi ve 1 ay sonra da radyoterapi başlandı.

Yazışma Adresi:

Dr. Yılmaz Tezcan
Şişli Etfal Hastanesi, Onkoloji Kliniği
Şişli / İSTANBUL
Tel: 231 22 09/1329, 1328

Neoadjuvan kemoterapide iki ayrı şema kullanıldı.

I. Şema: 5-Fluorouracil 1 gr/gün/IV. + Bleomycin 30 mg/1°gün/IV. + Methotraxet 50 mg/1°gün/IV. + Cisplatin 50 mg/1°gün/IV. 21 günde bir.

II. Şema: Cisplatin 100 mg/m²/1°gün IV. + 5-florouracil 1000 mg/m²/24 saat devamlı infüzyon/1+2+3+4. günler + interferon α 2a 3 milyon ünite/1+2+3+4+5. günler subkutan, 28 günde bir.

Devamlı infüzyon şeklinde uygulanan II. Şemada hastaların objektif cevap oranları daha fazla ve komplikasyonlar I. Şemaya göre daha az görülmüştür. Ancak bu çalışmaların amacı kemoterapi rejimlerini karşılaştırmak değildir.

Hastalarımızın tümüne ekstrenal radyoterapi Co60 Teleterapi cihazı ile ve SSD (source skin distance) 80 cm.'de uygulandı. Primer tümör ve üst servikal bölge ışınlamalarında karşılıklı paralel iki lateral alanlar ve alt servikal ile supraklavikular bölgeler için de tek ön saha kullanıldı. Lateral alanların tedavisinde tümör dozu orta hatta hesaplandı. Kritik organlar ışınlama esnasında uygun kurşun bloklarla korundu. Günlük doz; tek fraksiyonda 200 cGy olup, haftada 1000 cGy/5 fraksiyondur. Total 5000 cGy'e ulaşıldığında primer bölge küçültülerek (medulla spinalis korundu) paralel karşılıklı iki alandan nazofarenkse boost tekniği ile toplam 7000 cGy küratif radyoterapi uygulandı.

Hastalarımızdan 2'si çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi tamamladıktan sonra hiç kontrol muayenelerine gelmemişlerdir. Bu nedenle 42 hastanın 40'ında tedavi sonuçları ve sağ kalımlar incelendi.

BULGULAR

Hastalarımızın 30'u erkek (%70.1), 12'si kadın (%29.9), buna göre erkek/kadın oranı 2.5/1 olarak bulunmuştur. Ortanca yaş 51 (12-66). Hastalık 50-60 yaş grubu arasında pik yapmaktadır.

Çalışma kapsamına alınan olguların 29'unda (%69) indifferensiye karsinom, 13'ünde (%31) skuamöz hücreli karsinom tespit edilmiştir.

Olgularımızın TNM evrelendirmesine göre dağılımı şöyledir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Çalışma grubumuzda tümörün yayılım yolları değerlendirildiğinde en fazla lenfatik yolla yayıldığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1: T Evrelerine Göre Hasta Dağılımı

T	Olgu Sayısı	%
T ₁	4	9.5
T ₂	5	11.9
T ₃	23	55.8
T ₄	10	23.8
Toplam	42	100

Tablo 2: N Evrelerine Göre Hasta Dağılımı

N	Olgu Sayısı	%
T ₀	3	7.2
T ₁	4	9.6
T _{2a}	7	16.7
T _{2b}	6	14.1
T _{2c}	9	21.5
T ₃	13	30.9
Toplam	42	100

Tablo 3: Tümörün Yayılma Yolları

Yayılma Yolu	Hasta Sayısı	%
Lenfatik	39	92.8
Komşuluk:		
Orofarenks	12	28.5
Yumuşak damak itilmesi	9	21.4
Nazal kavite	5	11.9
Maksiller, ethmoid		
sfenoid sinüs	10	23.5
Pterygoid fossa	5	11.9
Kafa tabanı kemikleri	4	9.5
Kranyal sinir tutulumu	10	23.5

Tablo 4: Kemoterapiye Tam Cevap Veren Hastalar ve Özellikleri

Prot. No.	Yaş/Cinsiyet	Histopatoloji	Evre
271/91	58/E	UNC	T ₂ N ₃
635/92	66/E	UNC	T ₃ N ₁
427/93	27/K	UNC	T ₃ N ₀
456/93	54/E	UNC	T ₁ N ₃
297/93	44/E	SCC	T ₄ N _{2b}
667/94	28/E	UNC	T ₄ N ₁
723/93	60/E	SCC	T ₃ N ₀

UNC: İndifferensiye karsinom.

SCC: Skuamöz hücreli karsinom.

Neoadjuvan kemoterapi ve küratif radyoterapi uyguladığımız 40 hasta ortalama 40 ay (6-66 ay) izlenmiştir. Yedi olguda (%17.5) kemoterapiye tam cevap, 28 olguda (%70) ise kısmi cevap alınmıştır. Stabil hasta sayısı 5'tir (%12.5). Kemoterapiye tam cevap veren hastalar ve özellikleri Tablo 4'deki gibidir. Cevap oranları klinik, radyolojik (CT-MRI) ve histopatolojik olarak (biyopsi) verilere göre değerlendirilmiştir.

Burada N evresi dikkate alındığında erken evrelerin kemoterapiye yanıtı daha iyi iken, geç evrelerde yanıt daha düşük bulunmuştur.

Kemoterapiye kısmi cevap veren hastalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde indifferansiye kanserlerin yanıt oranı %62.2, skuamöz hücreli kanserlerin yanıt oranı ise %83.3 olarak bulunmuştur.

Tablo 5: Radyoterapiye Kısmi Cevap Alınan Hastaların Özellikleri

Prot. No.	Yaş/Cins	Histopatoloji	Evre
520/93	23/E	UNC	T ₄ N _{2b}
335/93	13/K	SCC	T ₁ N ₃
226/93	43/E	UNC	T ₄ N ₃
457/92	62/K	UNC	T ₃ N ₃
1000/94	12/K	UNC	T ₃ N _{2c}
209/94	55/E	SCC	T ₂ N _{2c}
175/94	60/E	SCC	T ₃ N _{2b}

UNC: İndifferensiye karsinom.

SCC: Skuamöz hücreli karsinom.

Kemoterapiye yanıt vermeyen hastaların hepsi ileri evre T ve ileri evre N kanserleridir.

3 kür kemoterapi sonrası radyoterapi yapılan 40 hastanın 33'ünde (%82.5) tam cevap alınmış, 7'sinde ise (%17.5) kısmi cevaplar elde edilmiştir (Tablo 5).

Radyoterapiye tam cevap vermeyen hastaların tümü N2 ve N3 evrelerindedir.

Tedavinin başarısızlığı lokoregional rest ve/veya nüks ve uzak metastaz veya bunların bir ya da birkaçının birlikte olması ile karar verilmiştir.

Hastalarımızın 8'inde (%20) uzak metastaz meydana gelmiştir. Bu metastazlar en erken 6 ayda, en geç 43 ayda ortaya çıkmıştır. Metastazlar en fazla kemik ve akciğerlere olmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Uzak Metastaz Gelişen Hastalar

Prot. No.	Yaş/Cinsiyet	Histopatoloji	Evre	Organ	Açıklama
457/92	62/E	UNC	T ₃ N ₃	AC	12. ayda
366/92	22/E	UNC	T ₃ N _{2a}	Kemik	9. ayda
832/92	22/E	UNC	T ₃ N _{2a}	Kemik	9. ayda
				AC	43. ayda
520/93	33/E	UNC	T ₂ N _{2b}	AC	6. ayda
226/93	43/E	UNC	T ₄ N ₃	Kemik	9. ayda
839/92	50/E	UNC	T ₃ N _{2b}	Deri	15. ayda
1594/95	43/E	SCC	T ₄ N _{2a}	Kemik	8. ayda
245/92	51/E	UNC	T ₃ N ₃	Karaciğer	6. ayda

Tablo 7: Kemoterapiye Bağlı Komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı	%
Bulantı-kusma	30	75
Halsizlik	30	75
Myelosupresyon (WHO grade 1-2)	22	55
Mukozit	10	25
Ateş	6	15
Deri lezyonları	3	7.5
İshal	3	7.5

Tablo 8: Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı	%
Kserostomi	27	67.5
Mukozit	7	17.5
Dental sorunlar	7	17.5
Servikofasyal ödem ve servikal endurasyon	5	12.5
Otit	4	10

40 hastanın tümünde kemoterapi ve radyoterapi komplikasyonları ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 7 ve Tablo 8).

2 yıllık sağkalım oranları 31 hastada değerlendirilmiş olup bu hastaların 10'u ilk 24 ay içinde kaybedilmiştir. Buna göre 31 hasta için 2 yıllık sağkalım oranı %67.7 olarak saptanmıştır. İndiferansiye karsinomalı hastalarda 2 yıllık sağkalım oranlarının (%73.6), skuamöz hücreli kanserlerde (%58.3) oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

3 yıllık sağkalım oranları 21 hastada değerlendirildi, bu hastaların 9'u ilk 36 ay içinde kaybedildi. Buna göre 21 hasta için 3 yıllık sağkalım oranı %57.2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9).

3 yıllık sağkalım ile T ve N evreleri arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. T ve N evreleri arttıkça sağkalımın azaldığı gözlenmiştir. Yaş grupları değerlendirildiğinde 20 yaş altındaki hastaların hiçbiri 3 yıllık sağkalım göstermezken 60 yaş üstündeki hastalarda 3.-4.-5. dekadadaki hastalara kıyasla daha düşük sağkalım değerleri elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Nazofarenks kanserlerinin anatomik yerleşimleri, kafa tabanı ile olan sınırları, yaygın infiltratif özellikleri ve erken metastazları nedeniyle cerrahi tedavileri oldukça sınırlıdır. Cerrahi yaklaşım çoğu kez biyopsiden ibarettir. Bu nedenle nazofarenks kanserlerinin primer tedavisi radyoterapidir (3, 4, 5). Kemoterapi ise ileri evrelerde, uzak metastaz oranını azaltmak, lokal ve servikal metastaz oranını sınırlamak amacıyla

Tablo 9: İlk 36 Ay İçinde Eksitus Olan Hastalar ve Özellikleri

Prot. No.	Yaş/Cinsiyet	Histopatoloji	Evre	Yaşam Süresi (ay)
366/92	22/E	UNC	T ₃ N _{2a}	26
457/92	62/K	UNC	T ₃ N ₃	15
484/92	14/K	UNC	T ₃ N ₃	28
751/92	65/K	SCC	T ₄ N ₃	10
839/92	52/K	SCC	T ₃ N _{2b}	26
226/93	43/E	UNC	T ₄ N ₃	6
426/93	42/E	UNC	T ₄ N ₂	31
335/93	13/K	SCC	T ₁ N ₃	18
520/93	33/E	UNC	T ₂ N _{2b}	8

la adjuvan veya neoadjuvan olarak uygulanabilir (6). En etkin kemoterapi kombinasyonlarının cisplatin içeren kombinasyonlar olduğunu ortaya koyan birçok araştırma vardır (7, 8, 9).

Hastalarımıza toplam 6 kür kemoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonuçları analiz edildiğinde kemoterapiye cevap veren hasta oranı %87.5 (35 olguda), radyoterapiye tam cevap veren hasta oranı %82.5 (33 olguda) olmuştur. Kemoterapiye tam cevap veren hastalarda indifferensiye kanser oranı %17.8, skuamöz hücreli kanser oranı %16.6 bulunurken bu oranlar radyoterapi grubunda tam cevap oranı indifferensiye kanserlerde %85.8'i, skuamöz hücreli kanserlerde ise %75 olarak saptanmıştır.

Bruni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanmasının 3 yıllık yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir (10).

M.D. Anderson Kanser Merkezinde 5 yıl boyunca 47 hastaya neoadjuvan kemoterapi (cisplatin + 5-FU, 3 kür) ve radyoterapi uygulanması sonucunda 2 yıllık yaşam süresi %80, 4 yıllık yaşam süresi %71.6, başarısızlık oranı ise %27 olarak belirtilmektedir (11).

Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanması, her ne kadar daha çok sayıda randomize çalışmaların sonucuna gereksinim duyulsa da, malign nazofarenks tümörlerinde sadece radyoterapi uygulanmasına oranla özellikle hastalıksız sağ kalım ve yaşam süreleri açısından kombine tedavi modaliteleri daha etkilidir ve gelecekte standart tedavi olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1 Peres C.A., Brady L.W.: Principles and Practice of Radiation Oncology, St. Louis, Missouri, p. 617-641, 1992.
- 2 Valentini V, Balducci, et al.: Tumors of the nasopharynx: Review of 132 case. Rays 12: 77, 1987.
- 3 Rube C., Grevers G., Grimminger H., Wendt T., Rohloff R.: Primary Radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma, Laryngo-Rhino-Otol., 72 (2): 103-7, 1995.
- 4 Lee A.W., Law S.C., Ng S.H., et al.: Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1975-1985; Late complications following megavoltage irradiation, Br. J. Radiol. (England), 65 (778) p. 919-29, 1992.
- 5 Baillet J.W., Mark R.J., Lee S.P., et al.: Nasopharyngeal Carcinoma treatment results with primary radiation therapy, Laryngoscope (united states), 102 (9) p. 965-72, 1992.
- 6 Forastiere A.A.: Cisplatin and radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. 27 (2): 465-70, 1993.
- 7 İ.B. Görken, M. Şen, M.Kınay ve arkadaşları: Nazofarenks kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi. II. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi (II. UROK). Sözel bildiri. Sayfa 94, 1996.
- 8 E. Özyar, İ.L. Atahan, D. Fırat ve arkadaşları: Nazofarenks kanserinde konkomitan kemoradyoterapi, Faz II çalışma sonuçları. II. UROK. Sözel bildiri. Sayfa 96, 1996.
- 9 Harrison LB, Pfister DG, Bosl GJ: Chemotherapy as part of the initial treatment for nasopharyngeal cancer, Oncology, 5 (2), p. 67-70, 1991.
- 10 Cassiano B, Marcolin P, Bruni GS: Nasopharyngeal carcinoma, multidisciplinary treatment, Acta Otorhinolaryngol. Hal., 13 (6): p. 537-49, 1993.
- 11 Dimery I.W., Peter SLJ, Goepfert H. Morrison WH, et al: Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. J. Clin. Oncol. (United States), 11 (10) p. 1919-28, 1993.